

# IMUNOTERAPIJA IN OBSEVANJE PRI NEMELANOMSKEM KOŽNEM RAKU IN MALIGNEM MELANOMU KOŽE

Katarina Karner

Nemelanomski kožni raki in maligni melanom kože predstavljajo zaradi svoje številčnosti in kliničnih značilnosti pomembno zdravstveno breme. Za rast incidence tovrstnih rakov sta v večji meri odgovorna staranje prebivalstva, s posledičnim kopičenjem dejavnikov, ki pospešujejo kancerogenezo ter starostna imunosenesenca. Da ima imunski sistem osrednjo vlogo pri razvoju kožnega raka sklepamo zaradi večjega tveganja za razvoj kožnih rakov pri bolnikih z okrnjeno imunostjo, ki prejemajo iatrogene zaviralce imunskega sistema ter obolelih s HIV ali kronično limfatično levkemijo. Tako za nemelanomski kožni rak kot za maligni melanom kože velja, da spadata med maligne tumorje z najvišjim bremenom DNA mutacij (TMB, ang. Tumor Mutation Burden) in sta močno imunogena. Za rast tumorjev do klinične prepoznavne je odgovorna njihova sposobnost "ubežanja" imunskemu sistemu, zato je prekinitev te patogenetske poti temelj imunoterapije - zdravljenja, ki omogoča uspešen imunski odziv na tumorske neoantigene. Zaviralci imunskih kontrolnih točk so v zadnjih letih že nadomestili slabo učinkovito sistemsko zdravljenje s citostatiki pri bolnikih z napredovalim ali razsejanim kožnim rakom, pri bolnikih z malignim melanomom z visokim tveganjem za ponovitev po kirurški odstranitvi pa vstopajo tudi v dopolnilno zdravljenje. Ker ima pri zdravljenju takšnih bolnikov pomembno vlogo tudi obsevanje, tako z namenom ozdravitve pri tumorjih, ki jih ni mogoče kirurško odstraniti, kot po operaciji tumorjev z visokim tveganjem ponovitve ter v paliativnem zdravljenju zasevkov, so nova spoznanja o učinkovitosti in varnosti kombinacije obeh načinov ključnega pomena pri vsakdanjem kliničnem delu.

Vpliv obsevanja na imunski sistem je zapleten in večplasten. Kombinacija obsevanja in zaviralcev imunskih kontrolnih točk je smiselna zaradi sinergističnega delovanja obeh zdravljenj, ki sledi razgalitvi tumorskih neoantigenov z radioterapijo. Vzpodbuda imunskih celic omogoči učinkovitejše lokalno zdravljenje, ima pa tudi sistemski-**abskopalni** učinek. Stimulirajoč učinek obsevanja na imunski sistem nastopi v 24 urah po obsevanju, s porastom izražanja PD-1 proteina (ang. Programmed Cell Death Protein 1) na limfocitih T in tako pojasnjuje sinergistični učinek kombinacije obsevanja z zaviraci imunskih kontrolnih točk. Konkomitantna imunoradioterapija prepreči možnost hiperprograsa ob sami imunoterapiji, zato je kljub dolgemu razpolovnemu času zaviralcev PD-1 najbolj smiselno začeti z obsevanjem kmalu po prejemu prvega odmerka le-teh. V poteku dopolnilnega zdravljenja postaja vprašljivo obsevanje bezgavčnih lož, ki zavira nastanek tumor specifičnih CD8+ limfocitov T in tako na imunost učinkuje zaviralno. Stimulacija imunskega sistema lahko sproži tudi **adskopalni** učinek, ki prek nabiranja limfocitov T v neobsevanem delu tumorja omogoča njegovo ozdravitev kljub dozni heterogenosti v obsevani tumorski tvorbi.

Imunoterapija predstavlja pri bolnikih z napredovalim ali razširjenim **ploščatoceličnim kožnim rakom (PKR)** novo možnost zdravljenja; od l. 2018 je pri tej skupini bolnikov odobreno zdravljenje s cemiplimabom, zaviralcem PD-1. Za njegovo uveljavitev v klinični praksi je bila odločilna potrditev učinkovitosti pri polovici bolnikov z napredovalim ali razširjenim PKR, ob hkratni sprejemljivi toksičnosti zdravljenja, ki se ni razlikovala od opisane pri drugih zaviralcih imunskih kontrolnih točk. Za zdravljenje skupine bolnikov z napredovalim ali razsejanim PKR je v ZDA od lani odobren pembrolizumab, zaviralec PD-1, na osnovi rezultatov raziskave KEYNOTE-629, z

doseženim vsaj delnim odgovorom tumorjev pri tretjini bolnikov. Smiselnost in uspešnost imunoradioterapije pri zdravljenju napredovalnega ali razsejanega PKR kažejo nekateri v strokovni literaturi objavljeni primeri, v naslednjih letih pa lahko pričakujemo izsledke več prospektivnih randomiziranih raziskav o učinkovitost cemiplimaba, pembrolizumaba in drugih zaviralcev imunskih kontrolnih točk, tako pri bolnikih z razsejano boleznijo kot tudi pri bolnikih z napredovalimi tumorji, ki so bili operirani, a zaradi visokorizičnih kliničnih in patohistoloških značilnosti tumorjev potrebujejo še dopolnilno zdravljenje. Z zanimanjem pričakujemo zaključke raziskav pri bolnikih, zdravljenih s hkratno imunoradioterapijo, o toksičnosti tovrstnega zdravljenja.

**Bazalnocelični kožni rak (BKR)** je kožni rak, ki kljub večinoma nenevarni klinični sliki lahko napreduje lokalno, tako da kirurška odstranitev ni več mogoča, redko pa se pojavi v razsejani obliki. Pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastaskim BKR, ki potrebujejo sistemsko zdravljenje, je uveljavljena izbira zaviralcev "ježkove" poti. Zaradi pogostih neželenih učinkov le-teh se tudi pri bolnikih z BKR raziskujejo možnosti zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Izkušnje s **cemiplimabom**, PD-1 zaviralcem **nivolumabom** ter **pembrolizumabom** so objavljene kot posamezne predstavitve primerov, z doseženimi ozdravitvami ali dolgotrajnejšimi regresijami tumorjev. Potekajo pa še raziskave kombinacije zaviralca CTLA-4 (ang. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), **ipilimumaba** z nivolumabom ter s cemiplimabom kot samostojno učinkovino.

Kar 80 % **Merklovega kožnega raka (MKR)** je povezano z okužbo s polioma onkovirusom, ki zavira celične tumorsupresorske gene in vzpodbudi proliferacijo celic čutnih receptorjev kože. Kronična izpostavljenost neoantigenom izčrpuje imunski sistem, zavre delovanje CD8+ limfocitov in poveča izražanje PD-1 proteinov na celični membrani le-teh pri več kot polovici MKR, kar hkrati predstavlja temelj zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk. **Pembrolizumab, avelumab** - zaviralec PD-L1 (ang. Programmed death-ligand 1) in **nivolumab** - zaviralec PD-1, so zdravila izbora pri zdravljenju bolnikov z neoperabilnim napredovalim ali razsejanim MKR tudi na Onkološkem inštitutu. Nekaj v literaturi objavljenih primerov pri MKR že potrjuje smiselnost imunoradioterapije, tako lokalni kot sistemski učinek obsevanja in zaviralca PD-1 je bil prikazan v objavljeni predstavitvi primera bolnika z MKR s prizadetimi dimeljskimi bezgavkami. Uporabljena je bila konvencionalna frakcionacija, dosežena je bila trajna konverzija iz progresivne bolezni v ozdravitev tudi na neobsevanih mestih. Potekajoče prospektivne raziskave, ki so osredotočene na imunoradioterapijo pri MKR, raziskujejo učinkovitost, vpliv na preživetje in neželene učinke kombinacije pembrolizumaba, ipilimumaba in nivolumaba s hipofrakcioniranim obsevanjem v primerjavi samo z zaviralci imunskih kontrolnih točk, tako pri bolnikih z zasevki kot pri dopolnilnem zdravljenju.

Uveljavitev zaviralcev imunskih kontrolnih točk, nivolumaba, pembrolizumaba in ipilimumaba pri bolnikih z razsejanim **malignim melanomom** ter v dopolnilnem zdravljenju vliva bolnikom novo upanje, pogosta potreba po obsevanju pri teh bolnikih pa poraja vprašanja o učinkovitosti in varnosti imunoradioterapije. Radiobiološke značilnosti MMK, obilica retrospektivnih podatkov in priročnost obsevanja z manjšim številom odmerkov so z razvojem natančnih tehnik obsevanja prispevali k uveljavitvi hipofrakcionirane radioterapije. Posebno skupino predstavljajo bolniki z možganskimi zasevki, pri katerih pomembno mesto pridobivata radiokirurgija možganskih metastaz (SRS, ang. Stereotactic Radiosurgery) ali stereotaktična radioterapija (SRT, ang. Stereotactic Radiotherapy), v vzpodbudnih rezultatih dosežene lokalne ozdravitve. Ta dva načina obsevanja postajata pomembna tudi v dopolnilnem zdravljenju po odstranitvi možganskih

zasevkov. Za stereotaktično obsevanje (SBRT, ang. Stereotactic Body Radiotherapy) se v zadnjih nekaj letih odločamo pri bolnikih z manjšim številom metastaz po telesu in glede na velikost prizadetega tkiva prilagodimo obsevanje na 6-20 Gy/ frakcijo. Izkušnje o radiosenzibilizaciji ob kombinaciji obsevanja z zaviralci tirozinskih kinaz narekujejo, da se jemanje le-teh omeji na 3 dni pred in po frakcioniranem obsevanju, ali 1 dan pred in po SBRT/SRS. Takšne omejitve pri imunoradioterapiji s hipofrakcioniranim načinom in natančnimi tehnikami obsevanja verjetno niso potrebne, kljub podatkom nekaterih retrospektivnih raziskav o večjem deležu imunskih stranskih učinkov nizkih stopenj pri bolnikih, ki so bili obsevani v okviru 14 dni po imunoterapiji. Sistematični pregled 16 raziskav pri 612 bolnikih z razsejanim malignim melanomom je potrdil učinkovitost in varnost imunoradioterapije s pembrolizumabom; prav tako je ugoden varnostni profil kombinacije podprl pregled rezultatov imunoradioterapije pri 133 bolnikih, pri katerih so bile uporabljene frakcionacije obsevanja od 1 x 8 Gy do 37,5 Gy v 15 odmerkih z le 1 % resnejše toksičnosti. Kot učinkovito in varno se je izkazalo zdravljenje z ipilimumabom in obsevanjem zasevkov po telesu s 4 x 12,5 Gy, kombinacija ipilimumaba in SRS možganskih zasevkov pa je pri bolnikih sicer podaljšala preživetje, a ob visokem 5 % deležu zapletov z nekrozami možganovine. Abskopalni učinek kombinacije obsevanja in imunoterapije pri bolnikih z razsejanim malignim melanomom je bil opisan celo v 35 %, dosežen pa z izbiro različnih shem obsevanja, večinoma od 5 do 9 Gy v 3 do 10 odmerkih, pri nekaterih pa tudi z nižjimi frakcijami po 2-3 Gy.

Imunoterapija je kot samostojno zdravljenje pri bolnikih z napreduvalimi ali razsejanimi malignim melanomom, PKR in MKR že uveljavljena. Novo poglavje imunoradioterapije pri zdravljenju tovrstnih rakov odpirajo podatki predkliničnih raziskav, ki natančno pojasnjujejo mehanizme stimulacije imunskega sistema z obsevanjem. Objavljeni primeri ter poročila retrospektivnih raziskav o uspešnosti in varnosti takšnega zdravljenja pri bolnikih z napreduvalimi kožnimi raki so vzpodbudili številne prospektivne raziskave, katerih rezultate pričakujemo v naslednjih nekaj letih in nam bodo v pomoč pri vsakodnevnem kliničnem odločanju (Tabela). Ker najbolj učinkovita frakcionacija obsevanja in časovno zaporedje imunoradioterapije pri zdravljenju različnih kožnih rakov še nista natančno opredeljena, radiobiološki učinki konvencionalnega ali hipofrakcioniranega obsevanja pa so različni pri različnih histoloških vrstah malignih tumorjev in njihovih stromalnih celicah, zaenkrat velja, da naj bo terapevtska strategija obsevanja prilagojena radiobiološkim značilnostim tumorjev, njihovi velikosti in anatomskemu mestu tumorskega ležišča.

## Literatura

Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(4):341-51.

Hočevar M, Strojan P, Ocvirk J, Reberšek M, Boc M, Perić B, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s karcinomom Merklvih celic: Recommendations for the treatment of patients with Merkel cell carcinoma: Onkološki inštitut; 2019.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(16):1535-46.

Bloom BC, Augustyn A, Pezzi TA, Menon H, Mayo LL, Shah SJ, et al. Rescue of Immunothera-

py-Refractory Metastatic Merkel Cell Carcinoma With Conventionally Fractionated Radiotherapy and Concurrent Pembrolizumab. *Front Oncol.* 2019;9:223.

Wessely A, Steeb T, Leiter U, Garbe C, Berking C, Heppt MV. Immune Checkpoint Blockade in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: What Do We Currently Know in 2020? *International journal of molecular sciences.* 2020;21(23):9300.

Tabela: Nekatere potekajoče raziskave s kombinacijo imunoterapije in obsevanja podatki zbrani s *ClinicalTrials.gov*

	Vrsta raka	Vrsta raziskave	Zaključek	Število	Vrsta imunoterapije	Vrsta RT	I. Cilj	II. Cilji
NCT02383212	<b>PKR solidni tumorji</b>	NR Faza I	2019	398	• Cemip i.v • Cemip i.v. + RT • (+kombinacije s KT)	<b>3 x 9 Gy</b>	AE Število bolnikov z omejujočo toksičnostjo	RECIST odgovor Ab cemip PFS OS
NCT03057613	<b>PKR-po krg., visoko tveganje</b>	NR Faza II	2020	18	• Pembro i.v. + RT	<b>60-66 Gy 2 Gy/fr IMRT</b>	AE PFS	ni
NCT02562625	<b>PKR</b>	NR Faza II	2023	20	• Avelumab + RT	<b>63-66 Gy v 30-33 fr.</b>	ORR	PD-L1 TIL QoL
NCT04428671	<b>PKR</b>	NR Faza II	2030	20	Cemip i.v. neoadjuvanto Krg + RT Adjuvantno cemip i.v		PRR	TtoLR TtoSR OS RFS
NCT03304639	<b>MKR</b>	R Faza II	2022	100	• Pembro • Pembro + RT tekem 1.cikla	<b>SBRT Hipofr 3 odmerki</b>	PFS	Neobsevane lezije ORR AE
NCT03071406	<b>MKR</b>	R faza II	2023	50	• Nivo + ipi • nivo+ipi+RT	<b>SBRT 3 x 8 Gy</b>	ORR	PFS OS
NCT03988647	<b>MKR</b>	NR faza II	2026	30	• Pembro + RT	<b>Hipofr 3 x 9 Gy 5 x 4-6 Gy</b>	TRR	OS DofR
NCT03050060	<b>Melanom</b>	NR Faza II	2021	120	• Pembro • Nivo • Atezo +RT (melfinavir mesilat)	<b>Hipofr ( po 1., pred 3. ciklom)</b>	RR	OS PFS AE nabor limfocitov T
NCT02659540 *	<b>Melanom</b>	NR Faza I	2021	20	• Ipi + nivo+konvenc RT • Ipi + nivo+hipofr RT	<b>10 x 3 Gy Ali 3 x 9 Gy v 2 tednih</b>	AE	TRR DofR PFS OS
NCT02716948	<b>Melanom, (zasevki ČZS, hrbtenice)</b>	NR Faza I	2023	90	• Nivo + SRS	<b>1 x odmerek</b>	SAE	Imunski profil Toksičnost LC, PFS
NCT02562625 PERM trial	<b>Melanom</b>	R Faza II	2020	234	• Pembro • Pembro + RT	<b>Hipofr 3 x 8 Gy,</b>	Abskopalni učinek	RR PFS OS Toksičnost

\* delni rezultati kažejo, da je bila v skupini obsevanih z 10 x 3 Gy vsaj stabilizacija bolezn dosežena pri 50 %, pri obsevanih s 3 x 9 Gy pri 30 %, SAE 60 vs. 50 %

oznake: RR-response rate, ORR-objective response rate, PFS-progression free survival, RFS-relapse free survival, AE-adverse events, SAE-serious adverse effects, RR-response rate, LC-local control, PFS-progression free survival, DofR-duration of response, ORR-objective response rate, TIL-tumor infiltrating lymphocytes, atezo-atezolizumab, cemip-cemiplimab, pembro-pembrolizumab,